

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 09-040669

(43)Date of publication of application : 10.02.1997

(51)Int.Cl.

C07D403/12
 C07D403/12
 A61K 31/415
 A61K 31/42
 A61K 31/425
 A61K 31/44
 A61K 31/505
 C07D401/12
 C07D413/12
 C07D413/14
 C07D417/12
 C07D417/14
 C07D473/08
 C07D473/30
 C07D487/04
 C07D487/04

(21)Application number : 07-192777

(71)Applicant : FUJI PHOTO FILM CO LTD

(22)Date of filing : 28.07.1995

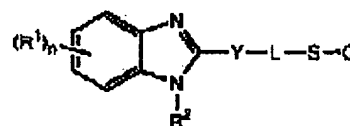
(72)Inventor : AOKI KOZO
 AIKAWA KAZUHIRO

(54) BENZIMIDAZOLE COMPOUND

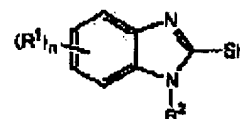
(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a benzimidazole compound having a foaming-suppressing action of macrophage and useful for prevention and curing of arteriosclerosis or hyperlipemia.

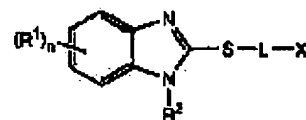
SOLUTION: This compound is expressed by formula I [Y is a single bond or S; R¹ is H, a halogen, an alkyl, an aryl, etc.; (n) is 1-3; R² is H, an alkyl, an acyl, sulfonyl, etc.; L is a 2-12C alkylene, etc.; Q is a 5- or 6-membered (substituted) heterocycle group, etc.], e.g. 1-(2'-benzimidazolylthio)-5-(2"-imidazolylthio)pentane. The compound (in a case of Y is S) is obtained by e.g. reacting a compound of formula II with a linking group reagent of the formula: X¹-L-X² to obtain a compound of formula III and further reacting with a compound of the formula: Q-SH.



I



II



III

LEGAL STATUS

BEST AVAILABLE COPY

[Date of request for examination]	18.10.2001
[Date of sending the examiner's decision of rejection]	05.04.2006
[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]	
[Date of final disposal for application]	
[Patent number]	
[Date of registration]	
[Number of appeal against examiner's decision of rejection]	
[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]	
[Date of extinction of right]	

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-40669

(43) 公開日 平成9年(1997)2月10日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 403/12	2 3 3		C 0 7 D 403/12	2 3 3
	2 3 5			2 3 5
A 6 1 K 31/415	ADN		A 6 1 K 31/415	ADN
31/42			31/42	
31/425			31/425	
審査請求 未請求 請求項の数13 O L (全 19 頁) 最終頁に続く				

(21) 出願番号 特願平7-192777

(22) 出願日 平成7年(1995)7月28日

(71) 出願人 000005201

富士写真フイルム株式会社

神奈川県南足柄市中沼210番地

(72) 発明者 青木 幸三

神奈川県南足柄市中沼210番地 富士写真
フイルム株式会社足柄研究所内

(72) 発明者 相川 和広

神奈川県南足柄市中沼210番地 富士写真
フイルム株式会社足柄研究所内

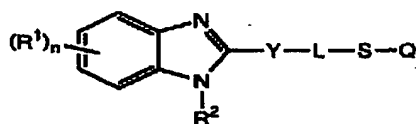
(74) 代理人 弁理士 今村 正純 (外1名)

(54) 【発明の名称】 ベンズイミダゾール化合物

(57) 【要約】

【解決手段】 下記式 (Yは単結合又はS; R¹はH、ハロゲン原子、アルキル基等; nは1~3の整数; LはC₂₋₁₂アルキレン基等; Qは5若しくは6員複素環基、又は環構成原子数が8~10個の縮合複素環基を示す) で示されるベンズイミダゾール化合物。

【化1】

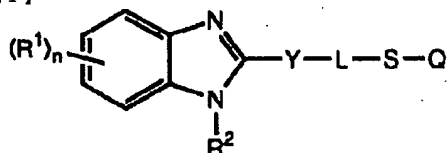


【効果】 高脂血症の予防・治療や動脈硬化症の予防・治療剤の有効成分として有用である。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 下記の式：

【化 1】



(式中、Yは単結合又は硫黄原子を示し；R¹は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、ハロゲン化アルキル基、アリール基、アルコキシ基、アリールオキシ基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、スルファモイル基、アシルアミノ基、スルホニルアミノ基、シアノ基、ヒドロキシ基、又はニトロ基を示し；R²は水素原子、アルキル基、アシル基、スルホニル基、アルコキシカルボニル基、スルファモイル基、又はカルバモイル基を示し；n は 1、2 又は 3 の整数を示し、n が 2 又は 3 を示す場合には、それぞれ 2 又は 3 個の同一又は異なる R¹ がベンゼン環上に置換していることを示し；L は炭素数 2~12 のアルキレン基、又は 1 若しくは 2 個以上のフェニレン基若しくはエーテル基を含み連結鎖長を構成する原子数が 4~12 のアルキレン基から選ばれる連結基を示し；Q は 5 若しくは 6 員の置換若しくは無置換の複素環基を示すか、又は環を構成する原子数が 8~10 個の置換若しくは無置換の縮合複素環基を示し；ただし、Q が置換若しくは無置換の 2-ベンズイミダゾリル、置換若しくは無置換の 2-ベンゾオキサゾリル、置換若しくは無置換の 2-ベンゾチアゾリル、及び置換若しくは無置換の 4、5-ジフェニル-2-イミダゾリル基を示すことはない）で示されるベンズイミダゾール化合物。

【請求項 2】 Y が単結合又は硫黄原子であり；R¹ が水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、スルファモイル基、アシルアミノ基、スルホニルアミノ基、又はニトロ基であり；R² が水素原子、アルキル基、又はアシル基であり；n が 1 又は 2 であり；L が炭素数 4~11 のアルキレン基、又は 1 若しくは 2 個以上のエーテル基を含み連結鎖長を構成する原子数が 5~8 のアルキレン基から選ばれる連結基である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】 Y が単結合又は硫黄原子であり；R¹ が水素原子、ハロゲン原子、C₁₋₄ アルキル基、C₁₋₄ アルコキシ基、C₁₋₄ アルコキシカルボニル基、置換若しくは無置換のカルバモイル基、置換若しくは無置換のスルファモイル基、アシルアミノ基、スルホニルアミノ基、又はニトロ基であり；R² が水素原子、C₁₋₄ アルキル基、又は C₁₋₄ アルキルカルボニル基であり；n が 1 又は 2 であり；L が炭素数 4~11 のアルキレン基、又は 1 若しくは 2 個以上のエーテル基を含み連結鎖長を構成する原子数が 5~8 のアルキレン基から選ばれる連結基である請求

項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】 Y が単結合又は硫黄原子であり；R¹ が水素原子、ハロゲン原子、C₁₋₄ アルキル基、C₁₋₄ アルコキシ基、C₁₋₄ アルコキシカルボニル基、C₁₋₄ アルキルカルバモイル基、C₁₋₄ アルキルスルファモイル基、C₁₋₄ アルキルカルボニルアミノ基、C₁₋₄ アルキルスルホニルアミノ基、又はニトロ基であり；R² が水素原子、C₁₋₄ アルキル基、又は C₁₋₄ アルキルカルボニル基であり；n が 1 又は 2 であり；L が炭素数 4~11 のアルキレン基、又は 1 若しくは 2 個以上のエーテル基を含み連結鎖長を構成する原子数が 5~8 のアルキレン基から選ばれる連結基である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】 n が 2 であり、かつ、2 個の R¹ がベンズイミダゾールの 5-位および 6-位に置換する請求項 2 ないし 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 6】 Y が単結合を示す場合には、R¹ が水素原子、ハロゲン原子、C₁₋₄ アルキル基、又はニトロ基であり；かつ、R² が水素原子である請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 7】 L が 1 若しくは 2 個以上のエーテル基を含み連結鎖長を構成する原子数が 5~8 のアルキレン基である場合には、Y が硫黄原子である請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 8】 R¹ が水素原子である請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 9】 Q が 5 員の複素環基である請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 10】 請求項 1 ないし 9 のいずれか 1 項に記載の化合物からなる医薬。

【請求項 11】 請求項 1 ないし 9 のいずれか 1 項に記載の化合物を有効成分として含む高脂血症予防・治療剤。

【請求項 12】 請求項 1 ないし 9 のいずれか 1 項に記載の化合物を有効成分として含む動脈硬化症予防・治療剤。

【請求項 13】 請求項 1 ないし 9 のいずれか 1 項に記載の化合物を有効成分として含むコレステロール低下剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、ベンズイミダゾール化合物に関する。さらに詳しくいうと、本発明は、高脂血症や動脈硬化の治療や予防に用いる医薬の有効成分、ハロゲン化銀感光材料の添加剤、又は液晶の構成成分として有用な新規なベンズイミダゾール化合物に関するものである。

【0002】

【従来の技術】近年平均寿命の伸びに伴い、動脈硬化症、高血圧症、糖尿病などいわゆる成人病が増加し続けている。特に、高カロリー・高コレステロール食を多く

とることにより高脂血症及びこれに起因する動脈硬化症が急増しており、大きな社会問題となってきた。現在、高脂血症及び動脈硬化症の薬物療法に用いられている薬剤は、対症療法的に血中コレステロールを低下させるものであり、動脈硬化巣そのものの縮退を期待できる薬物ではない。動脈硬化症は血管の内膜肥厚と脂質蓄積により特徴付けられる病変であり、最近の生化学的知見から、マクロファージの泡沫化が動脈硬化巣の形成に中心的な役割を果たしていることが明らかにされている。従って、マクロファージ泡沫化を抑制することによって、動脈硬化巣の形成を阻害して動脈硬化症を予防し、あるいは、動脈硬化巣を縮退させて動脈硬化症を根治できる可能性があるが、従来、このような作用を有する薬剤は知られていない。

【0003】

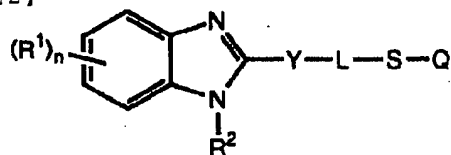
【発明が解決しようとする課題】本発明の課題は、マクロファージの泡沫化を抑制する作用を有し、動脈硬化症の予防及び／又は治療に用いる医薬の有効成分として有用な化合物を提供することにある。また、本発明の別の目的は、上記の作用を有し、高脂血症の予防及び／又は治療剤の有効成分として有用な化合物を提供することにある。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者らは上記の課題を解決すべく鋭意努力した結果、下記の式で示される新規なベンズイミダゾール化合物が、マクロファージの泡沫化を抑制する作用を有し、動脈硬化症の予防・治療剤や高脂血症の予防・治療剤の有効成分として有用であることを見出した。本発明は上記の知見を基にして完成されたものである。

【0005】すなわち本発明は、下記の式(I)：

【化2】



Yは単結合又は硫黄原子を示し；R¹は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、ハロゲン化アルキル基、アリール基、アルコキシ基、アリールオキシ基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、スルファモイル基、アシルアミノ基、スルホニルアミノ基、シアノ基、ヒドロキシ基、又はニトロ基を示し；R²は水素原子、アルキル基、アシル基、スルホニル基、アルコキシカルボニル基、スルファモイル基、又はカルバモイル基を示し；nは1、2又は3の整数を示し、nが2又は3を示す場合には、それぞれ2又は3個の同一又は異なるR¹がベンゼン環上に置換していることを示し；Lは炭素数2～12のアルキレン基、又は1若しくは2個以上のフェニレン基若しく

はエーテル基を含み連結鎖長を構成する原子数が4～12のアルキレン基から選ばれる連結基を示し；Qは5員若しくは6員環の置換若しくは無置換の複素環基を示すか、又は環を構成する原子数が8～10個の置換若しくは無置換の縮合複素環基を示す）で示されるベンズイミダゾール化合物が提供される。

【0006】さらに、本発明の別の態様により、上記化合物からなる医薬が提供される。この発明の好ましい態様によれば、上記化合物を有効成分として含む、高脂血症予防・治療剤、及び動脈硬化症予防・治療剤；マクロファージの泡沫化抑制剤；動脈硬化巣縮退剤；動脈硬化巣形成阻害剤；及び、コレステロール低下剤が提供される。

【0007】

【発明の実施の形態】上記式中、Yは単結合又は硫黄原子を示す。Yが単結合を示す場合、R²が置換するイミダゾール環の2個の窒素原子に挟まれた炭素原子（ベンズイミダゾール環の2-位炭素）が連結基Lと直接結合している。これらのうち、Yが硫黄原子であることが好ましい。

【0008】R¹は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、ハロゲン化アルキル基、アリール基、アルコキシ基、アリールオキシ基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、スルファモイル基、アシルアミノ基、スルホニルアミノ基、シアノ基、ヒドロキシ基、又はニトロ基を示し、nは1、2、又は3の整数を示す。R¹が水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、スルファモイル基、アシルアミノ基、スルホニルアミノ基、又はニトロ基であることが好ましく、R¹が水素原子、塩素原子、C₁₋₄アルキル基、C₁₋₄アルコキシ基、C₁₋₄アルコキシカルボニル基、置換若しくは無置換のカルバモイル基、置換若しくは無置換のスルファモイル基、アシルアミノ基、スルホニルアミノ基、又はニトロ基であることが特に好ましい。

【0009】nが1を示す場合、1個のR¹がベンゼン環上の任意の位置に置換していることを示し、nが2又は3を示す場合には、それぞれ2又は3個のR¹がベンゼン環上の任意の置換していることを示す。nが2又は3を示す場合、複数のR¹は同一でも異なってもよい。1又は2個のR¹がベンズイミダゾール環の5-位及び／又は6-位に置換していることが好ましい。

【0010】R¹が示す各置換基について具体的に説明すると、ハロゲン原子としてはフッ素原子、塩素原子、臭素原子、又はヨウ素原子のいずれを用いてもよく、好ましくはフッ素原子、塩素原子、又は臭素原子、特に好ましくは塩素原子を用いることができる。アルキル基としては、直鎖、分岐鎖又は環状のC₁₋₁₈（炭素数1～18の）アルキル基を用いることができ、例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、

sec-ブチル基、tert-ブチル基、シクロプロピル基、シクロヘキシル基、n-オクチル基、n-ドデシル基、又はn-オクタデシル基などを用いることができる。好ましくは直鎖、分岐鎖又は環状のC₁₋₈アルキル基、より好ましくは直鎖又は分岐鎖のC₁₋₄アルキル基、特に好ましくはメチル基を用いることができる。

【0011】ハロゲン化アルキル基としては、1又は2以上の同一又は異なるハロゲン原子が置換した、上記の直鎖、分岐鎖又は環状のC₁₋₈アルキル基、より好ましくは直鎖、分岐鎖又は環状のC₁₋₈アルキル基、より好ましくは直鎖又は分岐鎖のC₁₋₄アルキル基を用いることができる。ハロゲン原子としては、例えば、フッ素原子又は塩素原子、より好ましくはフッ素原子を用いることができる。例えば、モノクロロメチル基、トリフルオロメチル基、2,2,2-トリフルオロエチル基、ペンタフルオロエチル基などを用いることができ、特に好ましくはトリフルオロメチル基を用いることができる。

【0012】アリール基としては置換若しくは無置換のC₆₋₁₄アリール基（例えば、置換若しくは無置換のフェニル基又は置換若しくは無置換のナフチル基など）を挙げることができる、好ましくは置換若しくは無置換のフェニル基、より好ましくは無置換フェニル基を用いることができる。アリール基の置換基としては、上記のアルキル基、ハロゲン化アルキル基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、下記のアルコキシ基などを挙げることができる。アリールオキシ基としては、上記アリール基の環上の1個の水素原子を酸素原子で置換することにより形成されるC₆₋₁₄アリールオキシ基を用いることができ、例えば、フェノキシ基、1-ナフチルオキシ基、2-ナフチルオキシ基などを用いることができる。

【0013】アルコキシ基としては直鎖、分岐鎖又は環状のC₁₋₈アルコキシ基を用いることができ、例えば、メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、イソプロポキシ基、n-ブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、シクロヘキソキシ基、n-オクチルオキシ基、n-ドデシルオキシ基、又はn-オクタデシルオキシ基などを用いることができる。好ましくは、直鎖、分岐鎖又は環状のC₁₋₈アルコキシ基、より好ましくは直鎖又は分岐鎖のC₁₋₄アルコキシ基が置換したカルボニル基を用いることができる。例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、n-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル基、n-オクチルオキシカルボニル、n-ドデシルオキシカルボニル、n-オクタデシルオキシカルボニル基などを用いることができ、好ましくは、メトキシカルボニル基又はエトキシカルボニル基を用いることができる。

【0014】カルバモイル基としては置換又は無置換のカルバモイル基を用いることができ、置換カルバモイル基としては、モノー又はジ置換カルバモイル基を用いることができる。カルバモイル基に置換する1又は2個の置換基としては、例えば、上記のC₁₋₁₈アルキル基や上記のC₆₋₁₄アリール基を用いることができ、これらの1又は2個の置換基の合計炭素数が、例えば、18以下、好ましくは12以下、より好ましくは6以下となることが望ましい。置換カルバモイル基としては、例えば、メチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基、n-オクチルカルバモイル基、n-ヘキサデシルカルバモイル基、又はフェニルカルバモイル基、好ましくはメチルカルバモイル基などを用いることができる。

【0015】スルファモイル基としては置換又は無置換のスルファモイル基を用いることができ、置換スルファモイル基としては、モノー又はジ置換スルファモイル基を用いることができる。スルファモイル基に置換する1又は2個の置換基としては、例えば、上記のC₁₋₁₈アルキル基や上記のC₆₋₁₄アリール基を用いることができ、これらの1又は2個の置換基の合計炭素数が、例えば、18以下、好ましくは12以下、より好ましくは6以下となることが望ましい。置換スルファモイル基としては、例えば、メチルスルファモイル基、ジエチルスルファモイル基、n-オクチルスルファモイル基、n-ヘキサデシルスルファモイル基、フェニルスルファモイル基、好ましくはメチルスルファモイル基などを用いることができる。

【0016】アシルアミノ基を構成するアシル基としては、上記のC₁₋₁₈アルキル基が置換したカルボニル基であるアルキルカルボニル基、上記のハロゲン化C₁₋₁₈アルキル基が置換したハロゲン化アルキルカルボニル基、又は、上記のC₆₋₁₄アリール基が置換したアリールカルボニル基などを用いることができ、カルボニル基に置換するこれらのアルキル基、ハロゲン化アルキル基、又はアリール基の炭素数は、好ましくは12以下、より好ましくは6以下となることが望ましい。アシルアミノ基として、例えば、アセチルアミノ基、トリフルオロアセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基、n-ブタノイルアミノ基、n-オクタノイルアミノ基、n-ヘキサデカノイルアミノ基、又はベンゾイルアミノ基、好ましくはアセチルアミノ基又はプロピオニルアミノ基、特に好ましくはプロピオニルアミノ基を用いることができる。

【0017】スルホニルアミノ基を構成するスルホニル基としては、上記のC₁₋₁₈アルキル基が置換したスルホニル基であるアルキルスルホニル基、上記のハロゲン化C₁₋₁₈アルキル基が置換したハロゲン化アルキルスルホニル基、又は、上記のC₆₋₁₄アリール基が置換したアリールスルホニル基などを用いることができ、スルホニル基に置換するこれらのアルキル基、ハロゲン化アルキル基、又はアリール基の炭素数は、好ましくは12以下、より好ましくは6以下となることが望ましい。スルホニル

アミノ基としては、例えば、メタンスルホニルアミノ基、トリフルオロメタンスルホニルアミノ基、エタンスルホニルアミノ基、n-ブタンスルホニルアミノ基、n-オクタンスルホニルアミノ基、n-ヘキサデカンスルホニルアミノ基、ベンゼンスルホニルアミノ基、又はp-トルエンスルホニルアミノ基、好ましくは、メタンスルホニルアミノ基などを用いることができる。

【0018】R²は水素原子、アルキル基、アシル基、スルホニル基、アルコキシカルボニル基、スルファモイル基、又はカルバモイル基を示す。R²が示すアルキル基としては、上記のC₁₋₁₈ アルキル基、好ましくはこれらのうち直鎖又は分岐鎖のもの、より好ましくは直鎖又は分岐鎖のC₁₋₈ アルキル基、特に好ましくは直鎖又は分岐鎖のC₁₋₄ アルキル基、最も好ましくはメチル基を用いることができる。R³及びR⁴が示すアシル基としては、上記のC₁₋₁₈ アルキル基が置換したカルボニル基であるアルキルカルボニル基、上記のハロゲン化C₁₋₁₈ アルキル基が置換したハロゲン化アルキルカルボニル基、又は、上記のC₆₋₁₄ アリール基が置換したアリールカルボニル基などを用いることができる。

【0019】R²が示すスルホニル基としては、上記のC₁₋₁₈ アルキル基が置換したスルホニル基であるアルキルスルホニル基、上記のハロゲン化C₁₋₁₈ アルキル基が置換したハロゲン化アルキルスルホニル基、又は、上記のC₆₋₁₄ アリール基が置換したアリールスルホニル基などを用いることができ、アルコキシカルボニル基としては上記のC₁₋₁₈ アルコキシ基、好ましくは、C₁₋₈ アルコキシ基、より好ましくは直鎖又は分岐鎖のC₁₋₄ アルコキシ基が置換したカルボニル基を用いることができる。また、カルバモイル基及びスルファモイル基としては、それぞれ上記で説明した置換又は無置換のカルバモイル基及びスルファモイル基を用いることができる。R²としては、水素原子、直鎖若しくは分岐鎖のC₁₋₅ アルキル基、又は直鎖若しくは分岐鎖のC₁₋₄ アルキルカルボニル基などが好ましく、水素原子であることが特に好ましい。

【0020】上記式中、Lは連結基を示し、該連結基はC₂₋₁₂ アルキレン基、又は1若しくは2個以上のフェニレン基若しくはエーテル基を含み連結鎖長を構成する原子数が4~12のアルキレン基から選ばれる。これらのアルキレン基は他の置換基で置換されていてもよく、アルキレン基は直鎖又は分岐鎖のいずれでもよい。C₂₋₁₂ アルキレン基としては、例えば、エチレン基、1,4-ブチレン基、1,5-ペンチレン基、1,6-ヘキシレン基、1,10-デシレン基などを用いることができる。好ましくは直鎖又は分岐鎖のC₄₋₁₂ アルキレン基、より好ましくは直鎖又は分岐鎖のC₄₋₁₁ アルキレン基、さらに好ましくは直鎖のC₄₋₈ アルキレン基、特に好ましくはC₅ アルキレン基を用いることができる。

【0021】Lが1若しくは2個以上のフェニレン基若しくはエーテル基を含む場合、連結鎖の鎖部分を構成す

る炭素原子又は酸素原子（これらを連結鎖長を構成する原子という）の数は4~12個である（ただしフェニレン基の場合は原子数4とする）。フェニレン基は他の1又は2以上の同一又は異なる置換基、例えば、上記のR¹について説明した置換基（アルキル基、ハロゲン化アルキル基、ハロゲン原子、アルコキシ基、又はヒドロキシ基など）を有していてもよい。

【0022】フェニレンを含む連結基としては、例えば、1,4-キシリレン、1,3-キシリレン、1,2-キシリレン、2-エチレン-4-フェニルメチル基等のアルキレン-フェニレン-アルキレン基を挙げることができ、エーテル基を含む連結基としては、例えば、エチレンオキシエチル、又はエチレンオキシエトキシエチル基などを挙げることができる。LがC₄₋₈ アルキレン基又はエチレンオキシエチル基であることが好ましく、C₅₋₆ アルキレン基であることが特に好ましい。

【0023】Qは5若しくは6員の複素環基を示すか、又は、環を構成する原子数が8~10個の縮合複素環基を示す。これらの複素環基は置換若しくは無置換のいずれでもよい。上記複素環に含まれるヘテロ原子の数は1以上であれば特に限定されず、環の全部がヘテロ原子により構成されていてもよい。ヘテロ原子の種類は特に限定されないが、例えば、窒素原子、硫黄原子、酸素原子などを用いることができる。

【0024】5若しくは6員の複素環基を構成する複素環としては飽和若しくは不飽和のいずれでもよく、例えば、ピリジン（例えば、2-ピリジル若しくは4-ピリジル基）、ピリミジン（例えば、2-ピリミジル若しくは4-ピリミジル基）、ピラジン（例えば、2-ピラジル基）、ペリジン（例えば、2-ペリジル基）、ペペラジン（例えば、2-ペペラジル基）、モルフォリン（例えば、2-モルフォリル基）、キノリン（例えば、2-キノリル基、4-キノリル基、8-キノリル基）、ピロール（例えば、2-ピロロ基）、チオフエン（例えば、2-チエニル基）、フラン（例えば、2-フリル基）、イミダゾール（例えば、2-イミダゾリル基）、トリアゾール（例えば、1,2,4-トリアゾ-3-イル基）、テトラゾール（例えば、1,2,3,4-テトラゾ-5-イル基）、チアゾール（例えば2-チアゾリル基若しくは3-イソチアゾリル基）、チアジアゾール（例えば、2-チアジアゾリル基）、オキサゾール（例えば、2-オキサゾリル基若しくは3-イソオキサゾリル基）、オキサジアゾール（例えば、2-オキサジアゾリル基）、プリン（例えば、6-プリニル若しくは8-プリニル基）、又はピラゾロ[3,4-d]ピリミジン（例えば、1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル基）などを好適に用いることができる。

【0025】環を構成する原子数が8~10個の縮合複素環基としては、上記の5若しくは6員の複素環基に対して1個のベンゼン環若しくは上記の5若しくは6員の複素環が縮合したものを用いることができる。上記の複素

環又は縮合複素環が置換基を有する場合、置換基としては、上記の R¹ において説明したハロゲン原子、アルキル基、ハロゲン化アルキル基、アリール基、アルコキシ基、アリールオキシ基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、スルファモイル基、アシルアミノ基、スルホニルアミノ基のほか、上記の5若しくは6員の複素環基、ニトロ基、置換若しくは無置換アミノ基（例えば、アミノ基、モノアルキルアミノ基、若しくはジアルキルアミノ基など）、ヒドロキシ基、上記アルキル基で置換されたチオール基であるアルキルチオ基、上記アリール基で置換されたチオール基であるアリールチオ基、メルカプト基、シアノ基、オキシ基、チオキシ基、複素環を構成する窒素原子上のオキシド基、又は上記の5若しくは6員の複素環基などを挙げることができる。

【0026】ただし、上記のうち、Qが置換若しくは無置換の2-ベンズイミダゾリル、置換若しくは無置換の2-ベンゾオキサゾリル、置換若しくは無置換の2-ベンゾチアゾリル、及び置換若しくは無置換の4,5-ジフェニル-2-イミダゾリル基を示す場合は除かれる。

【0027】本発明の上記化合物は酸付加塩を形成することができ、また、R¹がヒドロキシ基の場合には塩基付加塩を形成することができる。これらの酸付加塩及び塩基付加塩はいずれも本発明の範囲に包含される。さらに、R¹がヒドロキシ基の場合には分子内でツビッター型の化合物として存在する場合もあるが、このような化合物も本発明の範囲に包含される。酸付加塩としては、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、又は磷酸塩などの鉱酸塩の他、p-トルエンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩、シュウ酸塩、酒石酸塩、リンゴ酸塩、クエン酸塩などの有機酸塩を挙げることができる。塩基付加塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、又はカルシウム塩などの金属塩の他、アンモニウム塩、トリエチルアミン塩などを挙げることができる。

【0028】本発明の化合物は、R¹又はR²の種類に応じて1個又は2個以上の不斉炭素を有する場合がある。このような場合、1個又は2個以上の不斉炭素に基づく光学異性体、及び2個以上の不斉炭素に基づくジアステレオ異性体が存在することがあるが、純粋な形態の任意の光学異性体若しくはジアステレオ異性体はいずれも本発明の範囲に包含される。また、任意の光学異性体の任意の割合の混合物、ラセミ体、又は任意のジアステレオ異性体の任意の割合の混合物なども本発明の範囲に包含される。さらに、遊離形態若しくは塩の形態の本発明化合物の任意の水和物若しくは溶媒和物も本発明の範囲に包含されることはいうまでもない。

【0029】本発明の好ましい態様として、

(a) Yが単結合又は硫黄原子であり；R¹が水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、スルファモイル基、アシ

ルアミノ基、スルホニルアミノ基、又はニトロ基であり；R²が水素原子、アルキル基、又はアシル基であり；nが1又は2であり；Lが炭素数4~11のアルキレン基、又は1若しくは2個以上のエーテル基を含み連結鎖長を構成する原子数が5~8のアルキレン基から選ばれる連結基である上記化合物；

【0030】(b) Yが単結合又は硫黄原子であり；R¹が水素原子、ハロゲン原子、C₁₋₄アルキル基、C₁₋₄アルコキシ基、C₁₋₄アルコキシカルボニル基、置換若しくは無置換のカルバモイル基、置換若しくは無置換のスルファモイル基、アシルアミノ基、スルホニルアミノ基、又はニトロ基であり；R²が水素原子、C₁₋₄アルキル基、又はC₁₋₄アルキルカルボニル基であり；nが1又は2であり；Lが炭素数4~11のアルキレン基、又は1若しくは2個以上のエーテル基を含み連結鎖長を構成する原子数が5~8のアルキレン基から選ばれる連結基である上記化合物；

【0031】(c) Yが単結合又は硫黄原子であり；R¹が水素原子、ハロゲン原子、C₁₋₄アルキル基、C₁₋₄アルコキシ基、C₁₋₄アルコキシカルボニル基、C₁₋₄アルキルカルバモイル基、C₁₋₄アルキルスルファモイル基、C₁₋₄アルキルカルボニルアミノ基、C₁₋₄アルキルスルホニルアミノ基、又はニトロ基であり；R²が水素原子、C₁₋₄アルキル基、又はC₁₋₄アルキルカルボニル基であり；nが1又は2であり；Lが炭素数4~11のアルキレン基、又は1若しくは2個以上のエーテル基を含み連結鎖長を構成する原子数が5~8のアルキレン基から選ばれる連結基である上記化合物；

【0032】(d) 上記(c)の化合物であって、nが2であり、かつ、2個のR¹がベンズイミダゾールの5-位および6-位に置換する上記化合物；

(e) 上記(c)又は(d)の化合物であって、ただし、Yが単結合を示す場合にはR¹が水素原子、ハロゲン原子、C₁₋₄アルキル基、又はニトロ基であり；R²が水素原子である化合物；

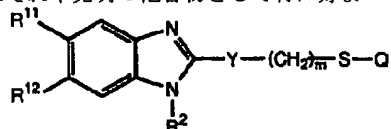
(f) 上記(c)の化合物であって、ただし、Lが1若しくは2個以上のエーテル基を含み連結鎖長を構成する原子数が5~8のアルキレン基である場合には、Yが硫黄原子である化合物；

(g) 上記(f)の化合物において、R¹が水素原子である化合物；

(h) 上記(g)の化合物において、Qが5員複素環基である化合物；

【0033】これらの化合物において、R¹が示すハロゲン原子が塩素原子であり、C₁₋₄アルキル基がメチル基であり、C₁₋₄アルコキシ基がメトキシ基若しくはエトキシ基であり、C₁₋₄アルコキシカルボニル基がエトキシカルボニル基であり、C₁₋₄アルキルスルファモイル基がメチルスルファモイル基であり、C₁₋₄アルキルカルボニルア

ミノ基がエチルカルボニルアミノ基であり、C₁₋₄ アルキルスルホニルアミノ基がメチルスルホニルアミノ基であり；R²が示すC₁₋₄ アルキル基がメチル基であり、C₁₋₄ アルキルカルボニル基がエチルカルボニル基であり、Lが示す1若しくは2個以上のエーテル基を含み連結鎖長を構成する原子数が5～8のアルキレン基がエチリレンオキシエチル若しくはエチレンオキシエトキシエチル基である化合物は、それぞれ本発明の化合物として特に好ま



しい化合物である。本発明の化合物のうち、特に好ましい化合物を以下に例示するが、本発明の範囲はこれらの化合物に限定されることはない。また、下記の化合物におけるQはQの好ましい例として理解されるべきである。

【0034】

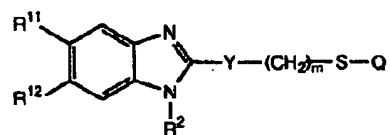
【化3】

No.	R ¹¹	R ¹²	R ²	Y	m	Q
(1)	H	H	H	S	5	
(2)	H	H	H	S	5	
(3)	H	H	H	S	5	
(4)	H	H	H	S	5	
(5)	H	H	H	S	5	
(6)	H	H	H	S	5	
(7)	H	H	H	S	5	
(8)	H	H	H	S	5	
(9)	H	H	H	S	5	
(10)	H	H	H	S	5	
(11)	H	H	H	S	5	
(12)	H	H	H	S	5	
(13)	H	H	H	S	5	
(14)	H	H	H	S	5	

【化4】

13

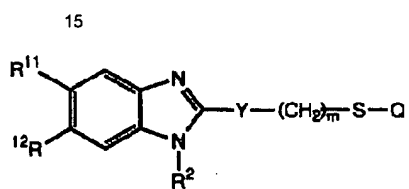
14



No.	R ¹¹	R ¹²	R ²	Y	m	Q
(15)	H	H	H	S	5	
(16)	H	H	H	S	5	
(17)	H	H	H	S	5	
(18)	H	H	H	S	5	
(19)	H	H	H	S	5	
(20)	H	H	H	S	5	
(21)	H	H	H	S	5	
(22)	H	H	H	S	5	
(23)	H	H	H	S	5	
(24)	H	H	H	S	5	
(25)	H	H	H	S	5	
(26)	H	H	H	S	5	
(27)	H	H	H	S	5	

【化 5】

40

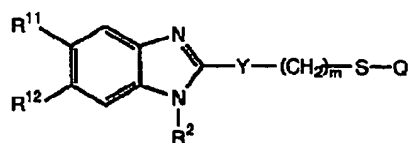


No.	R ¹¹	R ¹²	R ²	Y	m	Q
(28)	H	H	H	S	5	
(29)	H	H	H	S	4	
(30)	H	H	H	S	5	
(31)	H	H	H	S	6	
(32)	H	H	H	S	8	
(33)	CH ₃	CH ₃	H	S	5	
(34)	OCH ₃	H	H	S	5	
(35)	CH ₃	H	H	S	5	
(36)	COOC ₂ H ₅	H	H	S	5	
(37)	NHCOC ₂ H ₅	H	H	S	5	
(38)	NHSO ₂ CH ₃	H	H	S	5	
(39)	CON(CH ₃) ₂	H	H	S	5	
(40)	H	H	H	S	5	
(41)	H	H	H	S	5	
(42)	H	H	H	S	5	

【化6】

17

18

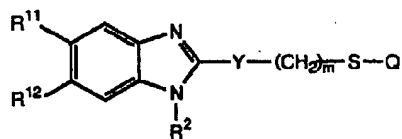


No.	R ¹¹	R ¹²	R ²	Y	m	Q
(43)	H	H	H	-	5	
(44)	Cl	Cl	H	-	5	
(45)	CH ₃	CH ₃	H	-	5	
(46)	NO ₂	H	H	-	5	
(47)	H	H	H	-	7	
(48)	H	H	H	-	11	
(49)	H	H	H	S	5	
(50)	H	H	H	S	5	
(51)	H	H	H	S	5	
(52)	H	H	H	S	5	
(53)	H	H	H	S	5	
(54)	H	H	H	S	5	
(55)	H	H	H	S	5	
(56)	H	H	H	S	5	

【化7】

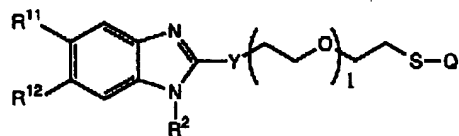
19

20



No.	R ¹¹	R ¹²	R ²	Y	m	Q
(57)	H	H	H	S	5	
(58)	Cl	Cl	H	S	5	
(59)	H	H	H	S	5	
(60)	H	H	H	S	5	
(61)	H	H	H	S	5	
(62)	H	H	H	S	5	
(63)	H	H	H	S	5	
(64)	H	H	CH ₃	S	5	
(65)	H	H	COC ₂ H ₅	S	5	
(66)	SO ₂ NHCH ₃ H		CH ₃	S	5	

【化 8】



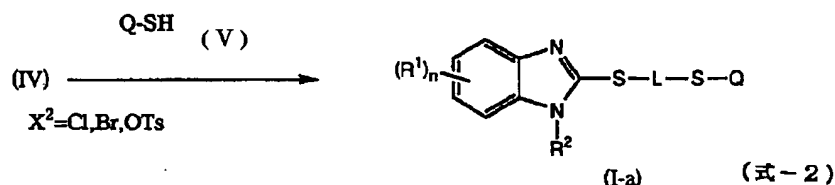
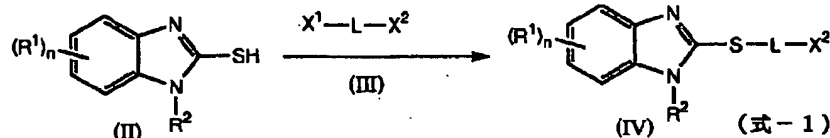
No.	R ¹¹	R ¹²	R ²	Y	l	Q
(67)	H	H	H	S	1	
(68)	H	H	H	S	2	

【0035】本発明の化合物は、例えば、以下に示すスキームに従って容易に入手可能な原料化合物(II)から当

業者に周知の反応により製造できる。これらの方法の具体的方法は本明細書の実施例に詳細に説明されており、

21

以下に述べる一般的な説明と実施例とを参照し、必要に応じてこれらの方法に適宜の改変や修飾を加えることにより、当業者は本発明の化合物を容易に製造することができる(スキーム中、 R^1 , R^2 , n , Y , 及び L は特に言及しない場合には前記の通りであり、 X_1 はハロゲン原子又



【0037】式(IV)の化合物の製造に用いる2-メルカプトベンズイミダゾール化合物(II)のうち、公知化合物についてはそれぞれの文献に記載された方法で製造することができるが、新規化合物などについては、一般的に 0 rg. Syn. Col. Vol.4, p.569に記載の方法で製造することができる。また、一部の化合物については試薬として市販のものを入手可能である。化合物(II)を連結基試薬($X_1\text{---L---X}_2$: III)と反応させることにより化合物(IV)を製造することができる(工程1)。上記反応は、例えば、エタノール、アセトニトリル、アセトン、酢酸エチル、ジメチルホルムアミド(DMF)、テトラヒドロフラン(THF)などの一般的な有機溶剤で行うのが一般的である。

【0038】必要に応じて、脱酸剤として水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、トリエチルアミン、ナトリウムエチラートなどの塩基触媒の存在下で反応を行ってもよいが、アルコール中で触媒の非存在下に加熱することによっても反応は良好に進行する。塩基を用いる場合、反応温度は基質化合物や溶媒の種類に応じて適宜選択すればよいが、通常、0~150℃、好ましくは20~100℃で行えばよい。アルコール中で触媒の非存在下に反応を行う場合には、50~120℃程度が好適である。

【0039】 X_1 及び X_2 の両方が離脱基の場合には、副反応を抑えるために化合物(II)に対して過剰量の化合物(I

はアルキル若しくはアリールスルホニルオキシ基など求核置換反応に対する離脱基を示し、 X_2 は上記離脱基、カルボキシル基、又はアルコキシカルボニル基を示す)。

【0036】

【化9】

II)を用いることが好ましい。通常の場合、2倍から10倍量を用いればよいが、好ましくは4倍から10倍量を用いることができる。なお、一般的には未反応の化合物(I II)は反応終了後に回収可能である。一方、 X_2 がカルボキシル基又はアルコキシカルボニル基の場合には、副反応を抑えるために化合物(II)に対してほぼ等モルの化合物(III)を用いるべきである。例えば、化合物(II)に対して0.8~1.2倍モル、好ましくは0.95~1.1倍モル程度の化合物(III)を用いることが好ましい。 X_2 がカルボキシル基の場合には、反応終了後に生成するカルボン酸化合物(IV)を中和し、析出する結晶を集めるか有機溶剤で抽出して単離することができる。

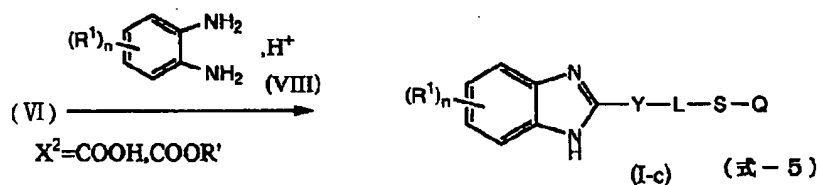
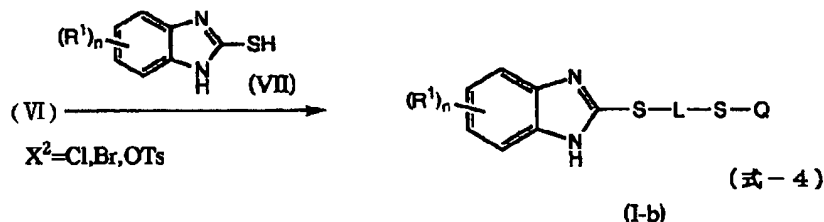
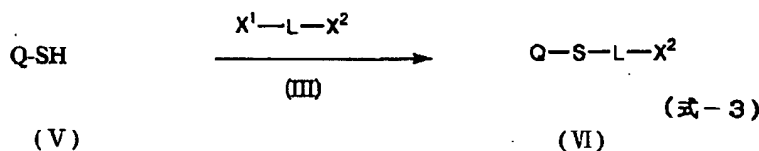
【0040】 X_2 が塩素原子、臭素原子、又はp-トルエンスルホニルオキシ基などの離脱基である場合には、化合物(IV)に対して2-メルカプト置換複素環化合物(V)を反応させて、本発明の化合物(スキーム中の式-2の化合物)を製造することができる。この工程2において反応試薬として用いる化合物(V)は、一般的には公知の方法で製造することができ、一部の化合物については市販品を入手することも可能である。化合物(IV)と化合物(V)との反応は上記の工程1の条件に従って行うことができる。

【0041】

【化10】

23

24



【0042】また、上記のスキームに従って、2-メルカプト置換複素環化合物と過剰量の連結基試薬(III)とを反応させて得られる化合物(VI)を本発明化合物の製造中間体として用いてもよい。化合物(VI)を製造する上記反応は、上記の工程1の反応に準じて行うことができる。X²がハロゲン原子またはアルキル若しくはアリールスルホニルオキシ基である場合には、化合物(VI)を2-メルカプトベンズイミダゾール(VII)と反応させることにより、本発明の化合物を製造することができる。この反応は、上記工程1に準じて行うことが可能である。2-メルカプトベンズイミダゾール(VII)は公知の方法で容易に合成することができるが、市販品を入手することも可能である。

【0043】一方、X²がカルボキシル基またはアルコキシカルボニル基である場合には、化合物(VI)をo-フェニレンジアミン類(VIII)と反応させることによって本発明の化合物を製造することができる。o-フェニレンジアミン類(VIII)は公知の方法で容易に合成することができるが、市販品を入手することも可能である。化合物(VI)とo-フェニレンジアミン類(VIII)とを酸触媒の存在下で処理することにより、縮合閉環により目的物を製造することができる。酸触媒としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、磷酸およびp-トルエンスルホン酸のような有機スルホン酸が好適に使用できる。反応は無溶媒で行ってもよいが、水又は上記の有機溶剤の存在下に行ってもよい。化合物(VI)とo-フェニレンジアミン類(VIII)とのモル比率は0.8~1.2の間が好ましく、0.95~1.1の範囲が特に好ましい。酸触媒の量は化合物(VI)に対して0.1~10倍モル、好ましくは1~5倍モル程度の量を用いることができる。

【0044】上記の反応において、R²が水素原子の場合、原料化合物(II)又は式-2、式-3、若しくは式-4の化

合物をアルキル化又はアシル化反応に付することにより、さらに別の本発明化合物を製造することができる。アルキル化は、上記の一般的な有機溶剤中で行うことができ、脱酸剤として水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、トリエチルアミン、ナトリウムエチラートなどの塩基触媒を用いてアルキルハライドやアルキルトシラートなどの反応性アルキル化剤を反応させればよい。反応温度は基質化合物や溶媒の種類に応じて適宜選択すればよいが、通常、0~100℃、好ましくは20~60℃程度の温度で行うことが好適である。

【0045】アシル化反応は、一般的には、通常の不活性溶媒中で脱酸剤として塩基触媒（例えば炭酸カリウム、トリエチルアミン、ピリジンなど）の存在下に対応する酸ハライドと反応させればよい。不活性溶媒としては、例えばアセトニトリル、酢酸エチル、THF、DMF、ジメチルアセトアミド(DMAc)などを用いることができるが、極性の強いDMF、DMAc、アセトニトリルなどを用いる場合には塩基触媒の非存在下でも反応が進行する。酸ハライドは基質化合物に対して1.8~2.4倍モル程度の量を用いることが好ましく、反応温度は30~150℃程度、好ましくは、50~100℃程度の範囲で行うことができる。

【0046】本発明の化合物は、動脈硬化症における動脈硬化巣の形成に関与するマクロファージの泡沫化を強力に抑制する作用を有しており、医薬の有効成分、好ましくは動脈硬化症の予防及び／又は治療に用いる医薬の有効成分、あるいは血中コレステロールを低下させることによる高脂血症の予防及び／又は治療剤の有効成分として有用である。従って、本発明の別の態様により、上記化合物からなる医薬、上記化合物を有効成分として含む動脈硬化症の予防及び／又は治療剤、並びに、高脂血症の予防及び／又は治療剤が提供される。

【0047】いかなる特定の理論に拘泥するわけではないが、泡沫化したマクロファージが動脈壁に侵入すると、それが引き金となって動脈壁の平滑筋の異常増殖を惹起され、動脈硬化症が発症することが知られている(Schaffner, T. et al., Amer. J. Pathol., 110, pp.57-73, 1980; Gerrity, R.G., Amer. J. Pathol. 103, pp. 181-190, 1981)。本発明の医薬は、動脈硬化巣の形成に関与するマクロファージの泡沫化を抑制することにより、動脈硬化巣の形成を直接抑制するとともに、動脈硬化巣の縮退をも可能にする。従って、本発明の医薬は、種々の原因で惹起される動脈硬化症や高脂血症の治療及び／又は予防に有用である。

【0048】本発明の上記医薬の投与形態は特に制限されず、経口的・非経口的に投与することができる。本発明の医薬として、有効成分である上記式(I)の化合物をそのまま用いてもよいが、通常は、有効成分である式(I)の化合物に対して、必要により、薬理学的、製剤学的に許容しうる添加物を加えて、当業者に周知な形態の製剤として提供されるべきである。経口投与に適する製剤の例としては、例えば、錠剤、カプセル剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、液剤、又はシロップ剤等を挙げることができ、非経口投与に適する製剤としては、例えば、注射剤、点滴剤、坐剤、吸入剤、経皮吸収剤、経粘膜吸収剤、又は貼付剤等を挙げることができる。薬理学的、製剤学的に許容しうる添加物としては、例えば、賦形剤、崩壊剤ないし崩壊補助剤、結合剤、滑沢剤、コーティング剤、色素、希釈剤、基剤、溶解剤ないし溶解補助剤、等張化剤、pH調節剤、安定化剤、噴射剤、及び粘着剤等を用いることができる。

【0049】例えば、経口投与、あるいは経皮又は経粘膜投与に適する製剤には、薬理学的、製剤学的に許容しうる添加物として、例えば、ブドウ糖、乳糖、D-マンニトール、デンプン、又は結晶セルロース等の賦形剤；カルボキシメチルセルロース、デンプン、又はカルボキシメチルセルロースカルシウム等の崩壊剤又は崩壊補助剤；ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、又はゼラチン等の結合剤；ステアリン酸マグネシウム又はタルク等の滑沢剤；ヒドロキシプロピルメチルセルロース、白糖、ポリエチレングリコール又は酸化チタン等のコーティング剤；ワセリン、流動パラフィン、ポリエチレングリコール、ゼラチン、カオリン、グリセリン、精製水、又はハードファット等の基剤を用いることができる。また、フロン、ジエチルエーテル、又は圧縮ガス等の噴射剤；ポリアクリル酸ナトリウム、ポリビニルアルコール、メチルセルロース、ポリイソブチレン、ポリブテン等の粘着剤；木綿布又はプラスチックシート等の基布等の製剤用添加物を用いて製剤を製造してもよい。

【0050】注射あるいは点滴用に適する製剤には、例えば、注射用蒸留水、生理食塩水、プロピレングリコー

ル等の水性あるいは用時溶解型注射剤を構成しうる溶解剤又は溶解補助剤；ブドウ糖、塩化ナトリウム、D-マンニトール、グリセリン等の等張化剤；無機酸、有機酸、無機塩基又は有機塩基等のpH調節剤等の製剤用添加物を添加してもよい。

【0051】本発明の医薬の投与量は特に制限されないが、投与形態、治療及び／又は予防の目的、患者の年齢、体重、症状等に応じて適宜選択すればよい。例えば、静脈内投与の場合には、成人1日あたり有効成分量として10~400 mg程度、好ましくは10~100 mg程度を投与すればよく、経口的に投与する場合には、成人1日あたり有効成分量として10~800 mg程度、好ましくは10~300 mg程度を用いればよい。本発明の医薬は1日あたり1回もしくは数回に分けて投与してもよく、投与期間も、患者の年齢、症状の改善度等に応じて任意に定めることができる。

【0052】

【実施例】以下、本発明を実施例によりさらに具体的に説明するが、本発明の範囲は以下の実施例に限定されることはない。実施例中、化合物番号を付した化合物は、本発明の特に好ましい化合物として上記の構造式を例示した化合物の番号に対応している。

【0053】例1：5-(2'-ベンズイミダゾイルチオ)ペンチルプロマイドの合成

2-メルカプトベンズイミダゾール 6.0 gと1,5-ジプロモペンタン 60 gとをエタノール 50 mlに溶解し、6時間加熱還流した。減圧で溶媒を留去した後、残渣に酢酸エチル 50 mlとヘキサン 50 mlを加えてダイジェストし固形物約 12 gを得た。この固形物に水100 mlを加えて水酸化ナトリウム水溶液で中和した。析出した油状物を酢酸エチルで抽出し、水洗後に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（シリカゲル 220 g、溶媒：クロロホルム）で分取して 8.7gの粗結晶を得た。この粗結晶をエタノールから再結晶して表記化合物 7.8 gを得た。

融点 126-127 °C

元素分析 $C_{12}H_{15}N_2S_1Br$ として

計算値：C, 48.15；H, 5.05；N, 9.36 (%)

実測値：C, 47.98；H, 5.11；N, 9.21 (%)

【0054】例2：1-(2'-ベンズイミダゾイルチオ)-5-(2"-イミダゾイルチオ)ペンタン（化合物1）の合成
5-(2'-ベンズイミダゾイルチオ)ペンチルプロマイド 0.30 gと2-メルカプトイミダゾール 0.10 gをエタノール 3 mlに溶解し、この溶液にトリエチルアミン 0.16 mlを添加して7時間加熱還流した。冷却後、反応液を水酸化ナトリウム水溶液で中和し、析出した油状物を酢酸エチルで抽出した。水洗後減圧で溶媒を留去した後、アセトニトリルから晶析して表記目的物 0.23 gを得た。

融点 101-104 °C

元素分析 $C_{15}H_{18}N_4S_2$ として

計算値 : C, 56.57 ; H, 5.70 ; N, 17.60 (%)

実測値 : C, 56.43 ; H, 5.61 ; N, 17.66 (%)

【0055】例 3

例 1 及び例 2 と同様にして下記表 1 の化合物を合成した。

【表 1】

化合物番号 融点 (°C)

化合物 2	57- 58
化合物 4	133-135
化合物 5	150-152
化合物 6	82- 83
化合物 7	100-102
化合物 8	108-110
化合物 9	130-133
化合物 10	119-120
化合物 11	48- 49
化合物 12	84- 85
化合物 13	148-149
化合物 14	254-256
化合物 15	89- 91
化合物 16	82- 83
化合物 17	182-183
化合物 18	79- 81
化合物 19	96- 98
化合物 20	89- 91
化合物 22	127-128
化合物 24	132-134
化合物 25	76- 77
化合物 26	141-143
化合物 27	122-124
化合物 29	107-109
化合物 30	98-101
化合物 31	94- 95
化合物 32	102-103
化合物 36	145-147
化合物 37	121-123
化合物 38	108-110
化合物 39	149-152
化合物 40	108-110
化合物 41	79- 80
化合物 42	84- 85
化合物 49	102-103
化合物 50	75- 77
化合物 51	88- 89
化合物 52	120-123
化合物 53	125-127
化合物 54	135-137

化合物 56	102-104
化合物 57	106-107
化合物 58	170-172
化合物 59	174-177
化合物 60	166-168
化合物 61	152-154
化合物 62	130-132
化合物 63	125-126
化合物 66	129-131

10

【0056】例 4

例 1 及び例 2 と同様にして、化合物 3、化合物 21、化合物 23、化合物 28、化合物 33、化合物 35、及び化合物 55 を製造した。これらの化合物はいずれも油状物であり、反応終了後に炭酸ナトリウムで中和した後、酢酸エチルで抽出し、水洗、濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：酢酸エチル-クロロホルム）で精製した。

20

【0057】例 5 : 5-(2'-ピリジルチオ) ペンチルブロマイド・ハイドロブロマイドの合成

2-メルカプトピリジン 5.55 g と 1,5-ジブロモペンタン 68.7 g とをエタノール 40 ml に溶解し、9 時間加熱還流した。減圧で溶媒を留去した後、残渣を酢酸エチル 50 ml とヘキサン 50 ml でダイジェストし表記化合物約 12 g を固形物として得た。

30

【0058】例 6 : 1-(2'-(5'-メトキシベンズイミダゾイル))-5-(2"-ピリジルチオ) ペンタン (化合物 34) の合成

5-(2'-ピリジルチオ) ペンチルブロマイド・ハイドロブロマイド 0.37 g と 5-メトキシ-2-メルカプトベンズイミダゾール 0.58 g をエタノール 3 ml に溶解して 14 時間加熱還流した。冷却後、反応液を炭酸ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出し、水洗後に減圧で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：酢酸エチル-クロロホルム）で精製し、表記化合物 0.3 g を油状物として得た。

40

【0059】例 7 : 6-(2-ピリジルチオ) カブロン酸エチルの合成

2-メルカプトピリジン 5.84 g と 6-ブロモカブロン酸 9.75 g をエタノール 50 ml に溶解して 14 時間加熱還流した。冷却後、反応液に水を加え、炭酸ナトリウム水溶液で pH を 8 に調整した。析出した油状物を酢酸エチルで抽出し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホルム-酢酸エチル）で精製して表記目的物 13.6 g を得た。

50

【0060】例 8 : 1-(2'-ベンズイミダゾイルチオ)-5-(2"-ピリジル) ペンタン (化合物 43) の合成

6-(2-ピリジルチオ) カブロン酸エチル 2.5 g と o-フェニレンジアミン 1.1 g を濃塩酸 3.3 ml と水 7 ml に溶解し、窒素気流下で 20 時間加熱還流した。冷却後、反

応液に水を加えて炭酸ナトリウムで中和し、酢酸エチルで抽出した。水洗、濃縮後、残渣を酢酸エチル-アセトニトリルから晶析して表記目的物 1.54g を得た。

融点 135-136 °C

元素分析 $C_{16}H_{19}N_3S_2$ として

計算値: C, 67.33; H, 6.71; N, 14.73 (%)

実測値: C, 67.25; H, 6.62; N, 14.59 (%)

【0061】例9

例6及び例7と同様にして以下の表2の化合物を合成した。また、同様の方法により化合物44（油状物）を合成した。化合物44については、反応終了後に炭酸ナトリウムで中和した後、酢酸エチルで抽出し、水洗、濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：メタノール-クロロホルム）で精製した。

【表2】

化合物番号	融点 (°C)
化合物45	122-125
化合物46	112-114
化合物47	99-101
化合物48	88- 90

【0062】例10: 5-(2'-(1'-メチルベンズイミダゾール)-チオ)-1-(2''-ピリジルチオ) ペンタン（化合物64）の合成

5-(2'-ベンズイミダゾイルチオ)-1-(2''-ピリジルチオ) ペンタン（化合物30）0.33 gをジメチルホルムアミド 2.2 ml に溶解し、沃化メチル 0.17 g および炭酸カリウム 0.27 g を加えて40°Cで3時間攪拌した。反応液を水にあげて酢酸エチルで抽出し、水洗後に溶媒を減圧で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：酢酸エチル-クロロホルム）で精製して表記目的物 0.3 gを油状物として得た。

【0063】例11: 5-(2'-(1'-プロピオニルベンズイミダゾイル)-チオ)-1-(2''-ピリジルチオ) ペンタン（化合物65）の合成

5-(2'-ベンズイミダゾイルチオ)-1-(2''-ピリジルチオ) ペンタン（化合物30）0.33 gをジメチルアセトアミド 1.0 ml、アセトニトリル 1.5 ml およびトリエチルアミン 0.3 ml の混合物に溶解し、この溶液に50°Cでプロピオニルクロライド 0.12 mlをゆっくりと添加した。3時間攪拌した後、反応液を水にあげて酢酸エチルで抽出し、水洗後、減圧で溶媒を留去した。残渣を含水アセトニトリルより晶析して表記目的物 0.23 g を得た。

融点 54-55 °C

元素分析 $C_{20}H_{23}N_3OS_2$ として

計算値: C, 62.30; H, 6.01; N, 10.90 (%)

実測値: C, 62.18; H, 5.92; N, 10.78 (%)

【0064】例12: 2-(2-(2-p-トルエンスルフォニルオ

キシ)-エトキシ)-エチルメルカプトベンズイミダゾールの合成

2-メルカプトベンズイミダゾール 3.1 gとジエチレングリコール・ジ-p-トシレート 8.3 gをアセトニトリル中で18時間加熱還流した。減圧で溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して表記目的物 2.4gを得た（ワックス状）。

【0065】例13: 2-(2-(2-(2'-ピリジルチオ)-エトキシ)-エチルメルカプトベンズイミダゾール（化合物67）の合成

例1と同様にして2-(2-(2-p-トルエンスルフォニルオキシ)-エトキシ)-エチルメルカプトベンズイミダゾール 0.27 g と2-メルカプトピリジン 0.10 g から表記目的物 0.21 g を油状物として得た。油状物はシリカゲルクロマトグラフィー（展開溶媒：酢酸エチル-クロロホルム）で精製した。

【0066】例14: 2-(2-(2-(2-p-トルエンスルフォニルオキシ)-エトキシ)-エトキシ)-エチルメルカプトベンズイミダゾールの合成

2-メルカプトベンズイミダゾール 3.1 gとトリエチレングリコール・ジ-p-トシレート 9.6 gをアセトニトリル中で18時間加熱還流した。減圧で溶媒を留去した後シリカゲルカラムクロマトグラフィーで分取して表記目的物 3.3 gを得た（ワックス状）。

【0067】例15: 2-(2-(2-(2-(2'-ピリジルチオ)-エトキシ)-エトキシ)-エチルメルカプトベンズイミダゾール（化合物68）の合成

例1と同様にして2-(2-(2-(2-p-トルエンスルフォニルオキシ)-エトキシ)-エトキシ)-エチルメルカプトベンズイミダゾール 0.31 g と2-メルカプトピリジン0.10 g から表記目的物 0.18 g を油状物として得た。油状物はシリカゲルクロマトグラフィー（展開溶媒：酢酸エチル-クロロホルム）で精製した。

【0068】例16: 本発明化合物のマクロファージの泡沫化抑制効果

動脈硬化症の引き金となるマクロファージ泡沫化を抑制する本発明の化合物の作用を、マウス腹腔マクロファージを用いたイン・ビトロ試験により検討した。15週齢の雌ICR マウス（日本SLC 製）の頸部を切断して放血した後、腹腔内にハンクス緩衝液（日本製薬）を注入した。腹部をもんだ後に緩衝液を速やかに回収し、1,000 r.p.m. で5分間遠心することにより腹腔マクロファージを集めた。ついで、集めたマクロファージをGTI 培地（和光純薬工業製）に懸濁して、24穴マイクロプレートに播種した。37°C、5% CO₂条件下で2時間培養したのち、培地をダベンコ変法イーグルMEM 培地（日本製薬製）に変換した。更に、37°C、5% CO₂条件下で16時間培養した後、下記の被検化合物とリボソームとを添加した。

【0069】1)被検化合物: DMSO（和光純薬工業製）に溶解したもの

2) リポソーム: PC/PS/DCP/CHOL=50/50/10/75 (nmol)

PC: フォスファチジルコリン (フナコシ製);

PS: フォスファチジルセリン (フナコシ製);

DCP: ジセチルフォスフェイト (フナコシ製);

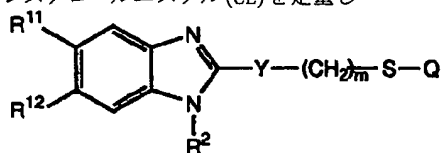
CHOL: コレステロール (シグマ製)

37℃、5% CO₂ 条件下で更に16時間培養したのち、クロロホルムとメタノールで脂質画分を抽出した。抽出した脂質画分をイソプロピルアルコールで溶解し、酵素発光法を用いて生成したコレステロールエステル(CE)を定量し

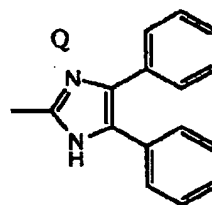
た。コレステロールエステルの生成率は、薬物を添加しない対照を100%としたときの比率で算出した。細胞毒性は顕微鏡下で細胞の形態の変化から調べた。結果を以下の表1に示す(表中、化合物番号は上記の実施例中に記載した本発明の化合物番号に対応している)。なお、対照として下記の化合物を用いた。

【0070】

【化11】



R ¹¹	R ¹²	R ²	Y	m
H	H	H	S	1



【0071】

【表3】

化合物	投与量 (μM)	CE生成率(%)	細胞毒性
1	5	41	なし
2	5	16	なし
3	5	34	なし
4	5	47	なし
5	5	14	なし
6	5	22	なし
7	5	21	なし
8	5	24	なし
9	5	35	なし
10	5	32	なし
11	5	18	なし
12	5	14	なし
13	5	26	なし
14	5	48	なし
15	5	11	なし
16	5	9.3	なし
17	5	18	なし
18	5	35	なし
19	5	21	なし
20	5	24	なし
21	5	11	なし
22	5	21	なし
23	5	38	なし
24	5	9.5	なし
25	5	41	なし
26	5	12	なし
27	5	15	なし
28	5	7.6	なし
29	5	14	なし
30	5	9.0	なし
31	5	27	なし
32	5	37	なし
33	5	18	なし
34	5	37	なし
35	5	46	なし
36	5	26	なし
37	5	20	なし
38	5	22	なし
39	5	28	なし
40	5	25	なし
41	5	19	なし
42	5	12	なし

10

20

30

40

43	5	12	なし
44	5	51	なし
45	5	48	なし
46	5	36	なし
47	5	23	なし
48	5	41	なし
49	5	11	なし
50	5	22	なし
51	5	24	なし
52	5	49	なし
53	5	52	なし
54	5	24	なし
55	5	52	なし
56	5	18	なし
57	5	26	なし
58	5	18	なし
59	5	9.2	なし
60	5	14	なし
61	5	12	なし
62	5	25	なし
63	5	15	なし
64	5	24	なし
65	5	22	なし
66	5	52	なし
67	5	54	なし
対照化合物	5	102	なし

【0072】上記の結果から、本発明の化合物はマクロファージに対して細胞毒性を示すことなくコレステロールエステルの生成率を顕著に抑制しており、動脈硬化症発症の直接の引き金であるマクロファージの泡沫化を抑制できることが明らかである（上記表中、数値は小さいほど抑制が大きいことを示し、100%は抑制なしを示す）。一方、対照として用いたジフェニルイミダゾール誘導体はマクロファージに対して泡沫化抑制作用を示さなかった。

【0073】例17：本発明化合物の動脈硬化巣形成抑制効果（イン・ビボ試験）

高コレステロール飼料食ウサギを用いて、本発明の化合物の血中脂質への作用および動脈硬化巣形成抑制作用を検討した。体重約2 KgのNZWウサギ（雄性）を高コレステロール飼料（100 g/日/匹：オリエンタル酵母社製OCR-4+0.5%コレステロール+0.5%オリーブ油）で7日間飼育して高コレステロール血症の状態とした。1群3匹に本発明の化合物（化合物16及び化合物49）を100 mg/Kg/日/匹の量で上記飼料に混合して7週間連続投与した。1群3匹を高コレステロール飼料のみで飼育して対称群とした。

【0074】1週間毎に耳下静脈より採血し、総コレステロール、LDL コレステロール、HDL コレステロール、

GOT、GPTを測定した。本発明化合物投与群においては対照群と比較して総コレステロールに差は認められなかったが、LDLコレステロールは化合物(16)投与群で35%低下しており、化合物(49)投与群では30%低下していた。一方、HDLコレステロールは本発明化合物投与群ではいずれも30%の上昇が認められた。また、この間にGOTおよびGPTには異常値は認められなかった。

【0075】投与7週間終了後に大動脈を摘出し、血管内壁のコレステロール沈着量を測定した。化合物16投与群及び化合物49投与群では、対照に比べてそれぞれコレ

ステロール沈着量が40%及び45%低下していた。これらの結果から、本発明化合物は毒性が低く、また、優れたLDLコレステロールの低下作用およびHDLコレステロールの上昇作用を有し、動脈硬化巣の形成抑制作用を有していることが明らかである。

【0076】

【発明の効果】本発明の化合物は医薬として有用であり、例えば、高脂血症の予防・治療剤及び動脈硬化症の予防・治療剤の有効成分として有用である。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/44			A 6 1 K 31/44	
31/505	A B X		31/505	A B X
C 0 7 D 401/12	2 3 5		C 0 7 D 401/12	2 3 5
413/12	2 3 5		413/12	2 3 5
413/14	2 1 3		413/14	2 1 3
417/12	2 3 5		417/12	2 3 5
417/14	2 3 3		417/14	2 3 3
473/08			473/08	
473/30			473/30	
487/04	1 4 3	9271-4C	487/04	1 4 3
	1 4 6	9271-4C		1 4 6

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.